肿瘤患者衰弱影响因素的 meta 分析

郭银宁，缪雪怡，蒋小曼，等. 肿瘤患者衰弱影响因素的 meta 分析［J］. 中国全科医学，2022. ［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0773.

郭银宁，缪雪怡，蒋小曼，徐婷，许勤*

基金项目：国家自然科学基金项目“健康生态学视阈下胃癌幸存者衰弱轨迹探究及干预方案设计”（项目编号：82073407）。

211166 江苏省南京市 南京医科大学护理学院

*通讯作者：许勤，护理学院院长，教授，博士生导师； E-mail:qinxu@njmu.edu.cn

【摘要】 **背景** 衰弱在肿瘤患者中高发，严重影响患者的预后恢复。 **目的** 通过 Meta 分析明确肿瘤患者衰弱影响因素，为后期肿瘤患者衰弱干预方案的设计及实施提供科学依据。**方法** 全面系统检索从建库至 2022 年 8 月中国知网、维普、万方、PubMed、Web of Science、Cochrane Library 、CINAHL、Embase 数据库，纳入关于肿瘤患者衰弱影响因素的研究。筛选文献，对符合纳排标准的文献进行质量评价、数据提取，采用 Stata17.0 和 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 11 篇文献，其中 9 篇横断面研究，2 篇队列研究，包括 2898 例肿瘤患者，其中衰弱患者 1025 例，涉及影响因素 12 个。Meta 分析结果显示，肿瘤患者衰弱的平均发生率为 34%，其影响因素为年龄〔OR=1.16，95%CI（1.05，1.27），P=0.002〕、文化程度〔OR=0.78，95%CI（0.68，0.90），P=0.003〕、合并其他疾病〔OR=1.46，95%CI（1.28，1.67），P<0.001〕、身体质量指数（BMI）〔OR=1.13，95%CI（1.05，1.21），P<0.001〕、白蛋白〔OR=0.33，95%CI（0.12，0.90），P=0.03〕、营养状况〔OR=2.77，95%CI（1.27，6.06），P=0.01〕、症状群〔OR=1.07，95%CI（1.04，1.09），P<0.001〕，抑郁〔OR=1.27，95%CI（1.12，1.44），P<0.001〕、工具性日常生活活动能力（IADL）〔OR=0.50，95%CI（0.42，0.59），P<0.001〕，而性别〔OR=0.81，95%CI（0.54，1.21），P=0.30〕、婚姻状况〔OR=0.21，95%CI（0.02，2.31），P=0.20〕以及血红蛋白〔OR=0.51，95%CI（0.22，1.22），P=0.13〕与肿瘤患者衰弱无关。**结论** 现有 meta 结果表明年龄、文化程度、合并其他疾病、BMI、白蛋白、营养状况、症状群、抑郁、IADL 是肿瘤患者发生衰弱的影响因素。高龄、文化程度低、合并及其疾病、BMI 高、白蛋白水平＜35 g/L，营养状况差、伴有症状群、有抑郁情绪以及日常生活活动能力低下的肿瘤患者是我们需要关注的重点人群。

【关键词】肿瘤；衰弱；影响因素；Meta 分析

Associated Factors of frailty in cancer patients: a Meta-analysis

GUO Yinning , MIAO Xueyi , JIANG Xiaoman , XU Ting, XU Qin*

School of Nursing, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

***Corresponding author: Xu Qin, Dean of the School of Nursing, Professor, Doctoral supervisor;**

E-mail:qinxu@njmu.edu.cn

【**Abstract**】 **Background** Frailty is common in cancer patients, which seriously affects the prognosis of patients. **Objective** To identify the factors associated with frailty in cancer patients by meta-analysis, and to provide

scientific basis for the design and implementation of frailty intervention program of frailty in cancer patients. **Methods** The databases of China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Science and Technology Journal Database (VIP), Wanfang, PubMed, Web of Science, Cochrane Library, CINAHL and Embase were searched to collect the studies on the associated factors of frailty in cancer patients from the inception to August 2022. A meta-analysis on the included literature was performed by using Stata 17.0 and RevMan 5.4. **Results** A total of 11 articles were included, including 9 cross-sectional studies and 2 cohort studies, including 2898 cancer patients, including 1025 frailty patients, involving 12 associated factors. The results of meta-analysis showed that the average incidence of frailty in cancer patients was 34%, and the associated factors were age [OR=1.16, 95%CI (1.05, 1.27), P<0.001], educational level [OR=0.78, 95%CI (0.68, 0.90)], comorbidity [OR=1.46, 95%CI (1.28, 1.67), P<0.001], body mass index (BMI) [OR=1.13, 95%CI (1.05, 1.21), P<0.001], albumin [OR=0.33, 95%CI (0.12, 0.90), P=0.03], nutritional status [OR=2.77, 95%CI (1.27, 6.06), P=0.01], syndrome group [OR=1.07，95%CI（1.04，1.09），P<0.001]，depression [OR=1.27, 95%CI (1.12, 1.44), P<0.001], instrumental activities of daily life (IADL) [OR=0.50, 95%CI (0.42, 0.59), P<0.001), while gender [OR=0.81, 95%CI (0.54, 1.21), P=0.30], marital status [OR=0.21, 95%CI (0.02, 2.31), P=0.20] and hemoglobin [OR=0.51, 95%CI (0.22, 1.22), P=0.13] was not related to the frailty of cancer patients. **Conclusion** The available research evidence suggests that age, education level, comorbidity, BMI, albumin, nutritional status, syndrome group, depression and IADL are the associated factors of frailty in cancer patients. Cancer patients with advanced age, low education level, combined with other diseases, High BMI, albumin level < 35 g/L, poor nutritional status, with symptoms group, depression and low activities of daily living are the priority population we need to pay attention to.

【 **Keywords** 】 cancer; frailty; associated factors; Meta analysis

前言

恶性肿瘤是威胁人类身心健康的重大公共卫生问题。世界卫生组织（WHO）指出 2020 年全球新增癌症病例达 1930 万例，癌症死亡病例近 1000 万例，且预计到 2040 年新发恶性肿瘤例数将高达 2840 万例，比 2020 年增加 47%[1]。对于这些肿瘤患者而言，其病情受到肿瘤本身侵袭，加之手术、放化疗、心理等一系列压力源的影响，衰弱现象尤为常见，发生率为 6%～86%[2]。衰弱(frailty)是指机体多系统器官功能失调、生理储备降低、易损性增加及抗应激能力减弱的多维度综合征[3]。研究证实[4，5]，衰弱是肿瘤患者预后的独立预测因子，与多种不良结局有关(如增加治疗毒性、住院次数、死亡风险等)。因此，了解肿瘤患者衰弱的影响因素是提高患者预后的首要环节。现阶段，国内外关于肿瘤患者衰弱影响因素的研究多为小样本的横断面研究，研究因素多集中于社会人口学和生理层面，且结论多有差异，外推性较小。而衰弱是受多方因素综合作用产生的结果，多层面系统全面探究衰弱的影响因素对肿瘤患者的防治更有意义。因此有必要对肿瘤患者衰弱影响因素进行 Meta 分析，形成大样本研究，全面系统汇总相关影响因素，得出较为可靠、外推性较高的结论，为后期临床医务人员筛查肿瘤患者衰弱高危人群，并对其进行系统全面的预防干预措施提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

全面系统检索从建库至 2022 年 8 月中国知网、维普、万方、PubMed、Web of Science、Cochrane Library 、CINAHL、Embase 数据库中关于肿瘤患者衰弱的研究。检索式构建采用的是主题词加自由词的组合形式，主题词是根据 Mesh 主题词库来确定的，分别进行中英文检索。中文具体检索式为(衰弱 or 衰弱综合征）and（肿瘤 or 癌）and（影响因素 or 危险因素 or 相关因素)。英文具体检索式为(frail* or frailty or frailty syndrome) AND (neoplasm or neoplas* or cancer* or tumor* or malignanc* or carcinoma or oncology or CA) AND (factor or “risk factors” or “influence factors” or “associated factors”)。表 1 是以 PubMed 数据库进行检索的具体详细策略。

表 1 PubMed 文献检索策略

Table 1 Strategy for searching literature in PubMed database

序号	检索策略
#1	("Frailty"[Mesh]) OR (frail*[Title/Abstract] OR frailty[Title/Abstract] OR frailty syndrome[Title/Abstract])
#2	("Neoplasms"[Mesh]) OR (Neoplasm[Title/Abstract] OR neoplas*[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract] OR tumor*[Title/Abstract] OR malignanc*[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR oncology[Title/Abstract] OR CA[Title/Abstract])
#3	("Risk Factors"[Mesh]) OR (factor[Title/Abstract] OR "risk factors"[Title/Abstract] OR "influence factors"[Title/Abstract] OR "associated factors"[Title/Abstract])
#4	#1 AND #2 AND #3

1.2 文献纳入和排除标准

纳入标准（1）文献类型：横断面研究、队列研究或病例对照研究，语种为中英文；（2）纳入年龄≥18 岁，且经病理学检查确诊为恶性肿瘤的研究对象；（3）使用具体的测量方法或工具进行衰弱标准评估；（4）以衰弱为二分类结局指标，报道其相关影响因素，且文献中的数据提供了多因素分析校正后的 OR 值及 95%CI 或提供充足的数据得以计算。

排除标准 （1）数据信息不详尽、无法转换或无法获得全文的文献；（2）相同数据发表的文献；(3)被纽卡斯尔-渥太华量表（The Newcastle-Ottawa Scale，NOS）[6]或美国卫生保健质量和研究机构（Agency for Healthcare Research and Quality，AHRQ）推荐的质量评价标准[7]评为 0~3 分的文章。

1.3 文献筛选和资料提取

两名研究者根据上述设定的纳入和排除标准，独立阅读文献标题及摘要之后进行筛选，排除与本次主题明显不相关的文献及重复出现的文献，之后再对剩余文献进行全文阅读，确定最终进行 meta 分析的文献。由两名研究者采用独立双盲的方式进行数据提取，提取内容包括研究、地区、实验设计类型、肿瘤类型、衰弱评估工具、研究对象年龄、衰弱人数、总样本含量、多因素分析中包含的影响因素等。以上步骤如有分歧，与第三位研究者讨论决定。

1.4 文献质量评价

文献的质量评价也是由 2 名研究者独立进行的，他们分别根据 NOS[6]或 AHRQ 推荐的质量评价标准[7]对最终纳入的 11 篇研究进行质量评价。其中队列研究和病例对照研究采用 NOS,对 3 个方面进行评分，满分 9 分，0~3 分、4~6 分、7~9 分分别为低、中、高质量研究[6]。横断面研究采用 AHRQ，该评价标准需要研究者分别对 11 个条目做出判断，其中，如果条目被研究者判断为 “是”，则计 1 分，如果条目被研究者评为“否”或“不清楚”，则计 0 分；满分 11 分，0~3 分、4~7 分、8~11 分分别为低、中、高质量研究[7]。

1.5 数据处理

采用 Stata17.0 计算合并后的肿瘤衰弱的发生率及其 95% CI,如有必要则进行亚组分析。采用 Revman 5.4 软件分析合并后的肿瘤衰弱影响因素的 OR 及 95%CI，检验水准 $\alpha=0.05$。 合并后的数据的异质性主要通过 I^2 进行判断，若 $P\geqslant0.10$ 且 $I^2\leqslant50\%$， 表明各研究间无明显异质性， Meta 分析选择固定效应模型进行，反之则选择随机效应模型。本研究采取固定效应模型和随机效应模型更换的方式进行敏感性分析，通过比较验证两种模型来分析判断 meta 合并之后结果的稳健性。考虑到纳入文献少于 10 篇时进行发表偏倚分析无太大意义，故规定当单个结局指标纳入文献数≥ 10 篇，则采用 Stata 17.0 软件绘制漏斗图并做 Egger's 检验描述其发表偏倚。

2 结果

2.1 筛选文献一般情况

初步检索获得相关文献 5010 篇，初筛纳入 24 篇， 最终阅读全文纳入 11 篇文献，其中中文 6 篇[8-13]，英文 5 篇[14-18]，具体文献筛选流程见图 1。

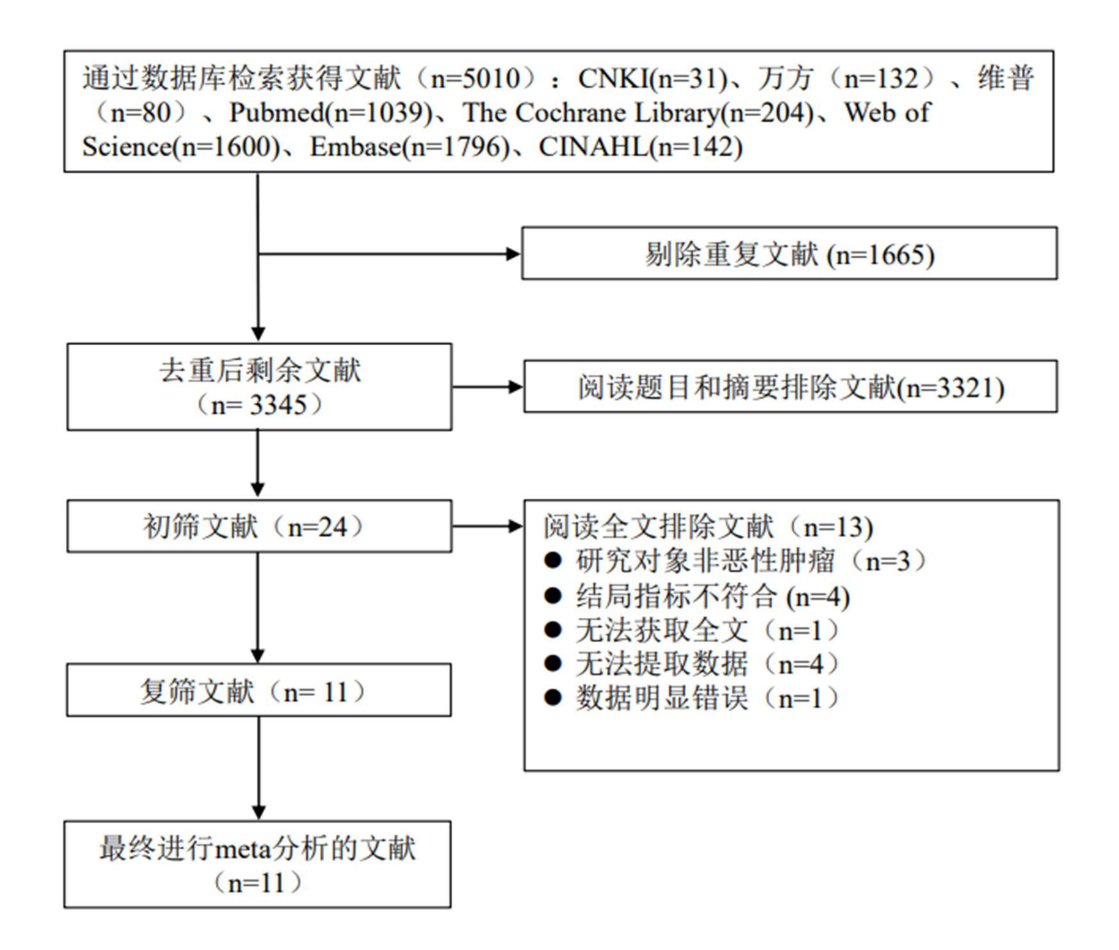


图 1　文献筛选流程图

Figure 1　Flow chart of literature screening

2.2　纳入研究的基本特征及质量评价结果

本研究最终共纳入 11 篇文献，包含 2898 例肿瘤患者，其中横断面研究[8-10, 12-17]9 篇，队列研究[11, 18]2 篇。当某一影响因素在≥2 篇文献中出现，该因素将会被提取分析。将全部 11 篇文献所提取的 12 个影响因素根据其特征人为进行适当归纳分类，分为人口学因素（包括年龄、性别、文化程度、婚姻状况)、躯体生理因素（包括共病数、BMI、血红蛋白、白蛋白、营养状况、症状群)、心理、社会因素（抑郁、日常生活活动能力)。纳入的 2 篇队列研究[11, 18]均为高质量研究，横断面研究[8-10, 12-17]的质量均在中等及以上。纳入研究的基本特征见表 2，质量评价结果见表 3~4。

表 2 纳入研究的基本特征

Table 2 Basic characteristics of the studies include

研究	地区	研究类型	肿瘤类型	衰弱评估工具	年龄	平均年龄	衰弱人数	样本量（男/女）	影响因素
秦岚 2022[8]	中国广州	横断面	恶性肿瘤	Fried 衰弱表型	≥18 岁	54.08±12.58	192	570（361/209）	造口、营养状况、抑郁、神经心理症状群、消化道症状群、D 二聚体、白细胞介素
薛琦 2022[10]	中国镇江	横断面	食管癌	Fried 衰弱表型	≥60 岁	68.43 ± 6.14	68	176（102/74）	食管癌分期、抑郁、自评健康状况、营养状况
张慧嫔 2022[9]	中国连云港	横断面	消化系统肿瘤	Fried 衰弱表型	≥18 岁	62.43±11.33	218	343（244/99）	年龄、白蛋白、文化程度、治疗方式、抑郁、患者主观整体评估评分
吴杏尧 2022[12]	中国广州	横断面	肺癌	格列宁根衰弱指标量表(GFI)	≥60 岁	-	77	227（119/108）	年龄、肺癌分期、合并疾病、营养状况、日常生活能力依赖、抑郁
刘君君 2019[11]	中国北京	队列	肺癌	FRAIL 量表	≥60 岁	-	91	324（172/152）	年龄、白蛋白、营养状况
陈霞 2018[13]	中国苏州	横断面	恶性肿瘤	临床衰弱量表(CFS)	≥18 岁	57.03± 12.46	148	220（116/104）	血红蛋白浓度、白细胞计数、神经躯体症状群、情绪与疲乏症状群、抑郁
Zhang 2022[14]	中国安徽	横断面	胃癌、结直肠癌	格列宁根衰弱指标量表(GFI)	≥60 岁	-	116	265（193/72）	年龄、握力、无体力锻炼习惯、营养状况
Tsai 2021[18]	中国台湾	队列	结直肠癌	Fried 衰弱表型	≥60 岁	71.7 ± 8.51	20	88（45/43）	年龄、BMI、合并其他疾病、婚姻状况、左侧肿瘤、血红蛋白、白蛋白、血小板、焦虑、抑郁、体力活动量、IADL
Koll 2021[15]	美国	横断面	除皮肤癌外的恶性肿瘤	Fried 衰弱表型	≥50 岁	74±7.4	59	394（227/167）	年龄、文化程度、婚姻状况、性别、种族、疾病诊断时间、自评评价生理心理健康状况、合并疾病、认知功能、心理功能（抑郁）、日常生活能力（ADL）、IADL、行动障碍、社会功能

Limpawattana 2019[16]	泰国	横断面	胆道肿瘤	FRAIL 量表	≥18 岁	-	9	75（58/17）	年龄、BMI、性别、肝脏手术
Bennett 2013[17]	美国	横断面	乳腺癌	Fried 衰弱表型	≥65 岁	66.7 ±7.4	27	216（0/216）	BMI、低体力活动水平

注：CFS: Clinical Frailty Scale; GFI: Groningen Frailty Indicator; BMI: Body mass index BMI; ADL: Activities of daily living; IADL: instrumental activities of daily life

表 3 横断面研究的偏倚风险评价等级

Table 3 Results of methodological quality evaluation of the included cross-sectional studies

研究	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	总分	质量等级
秦岚 2022[8]	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	8	高
薛琦 2022[10]	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	8	高
张慧嫔 2022[9]	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	8	高
吴杏尧 2022[12]	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	7	中
陈霞 2018[13]	1	1	1	1	0	1	0	1	0	1	0	7	中
Zhang 2022[14]	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	9	高
Koll 2021[15]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	10	高
Limpawattana2019[16]	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	0	8	高
Bennett 2013[17]	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	7	中

注：①是否明确了资料的来源（调查，文献回顾）； ②是否列出了暴露组和非暴露组（病例和对照）的纳入及排除标准；③是否给出了鉴别患者的时间阶段； ④如果不是人群来源的话，研究对象是否连续； ⑤评价者的主观因素没有掩盖研究对象其他方面情况；⑥描述了任何为保证质量而进行的评估（如对主要结局指标的检测/再检测）；⑦解释了排除分析的任何患者的理由；⑧描述了如何评价和（或）控制混杂因素的措施；⑨如果可能，解释了分析中是如何处理丢失数据的；⑩总结了患者的应答率及数据收集的完整性；⑪如果有随访，查明预期的患者不完整数据所占的百分比或随访结果。

表 4 队列研究的偏倚风险评价结果（分）

Table 4 Methodological quality evaluation results of the included cohort studies

研究	研究人群选择	组间可比性	结果测量	最终得分
刘君君 2019[11]	3	2	2	7
Tsai 2021[18]	3	2	3	8

注：研究人群选择：暴露组的代表性如何(1 分)；非暴露组的选择方法(1 分)；暴露因素的确定方法(1 分)；确定研究开始时尚无要观察的结局指标(1 分)。组间可比性：设计和统计分析时考虑暴露组和非暴露组的可比性(2 分)。结果测量：研究对于结果的评价是否充分(1 分)；结果发生后随访时间是否足够长(1 分)；暴露组和非暴露组的随访是否充分(1 分)。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 衰弱发生率的效应值合并

对 9 篇横断面研究[8-10, 12-17]及 2 篇队列研究[11, 18]中的基线时的资料进行肿瘤患者衰弱发生率的 Meta 整合，共计 2898 例患者，其中 1025 例患者发生衰弱。 使用 Stata17.0 进行异质性检验，各研究间存在明显的异质性 （I^2=98% ，P<0.001)，故选择随机效应模型，最终得出肿瘤患者衰弱的平均发生率为 34%〔95%CI（0.23，0.45)〕，见图 2。

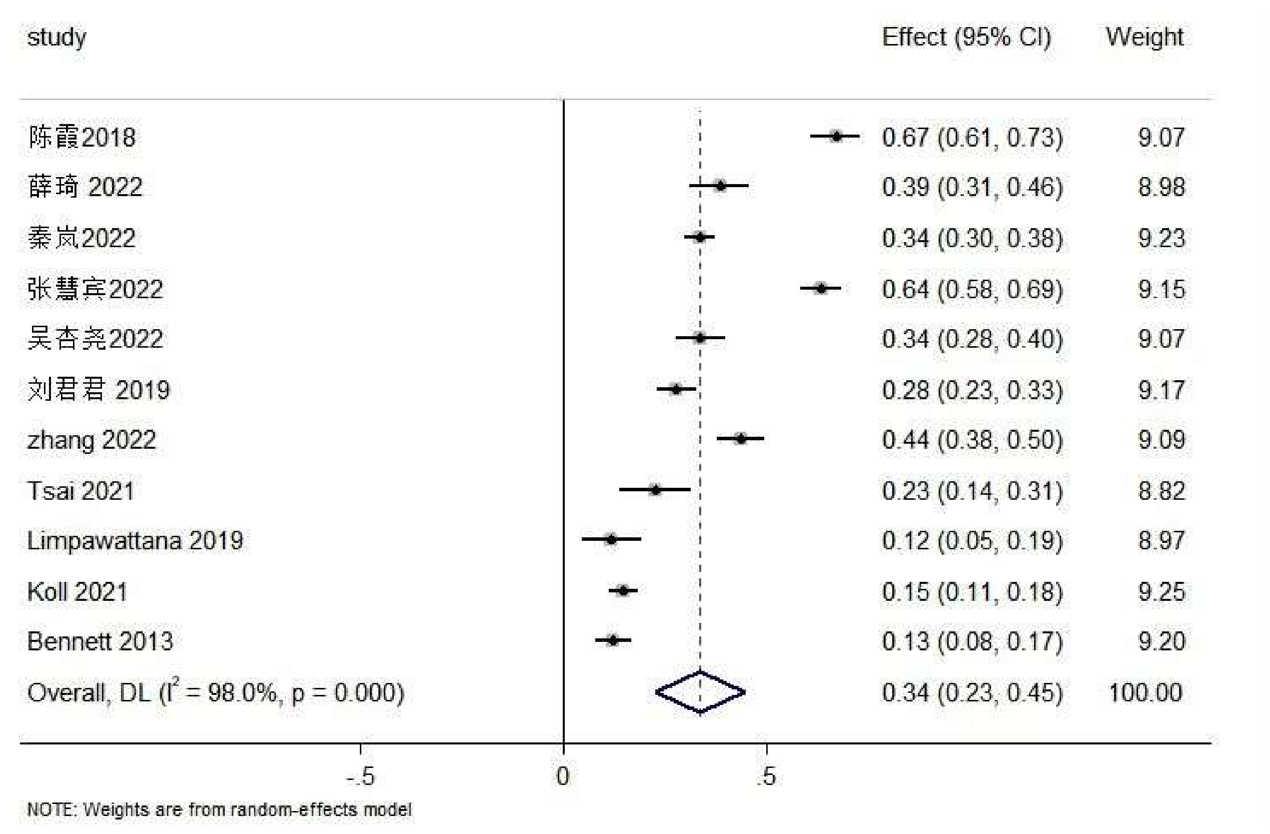


图 2 肿瘤患者衰弱发生率的 Meta 分析

Figure 2 Meta-analysis of the incidence of frailty in cancer patients

2.3.2 亚组分析

以肿瘤的类型进行亚组分析。 2 项研究[11, 12]对肺癌患者的衰弱进行了调查，衰弱患病率为 31%〔95%CI（0.25，0.36)〕；4 项研究[9, 10, 14, 18]报道了消化系统肿瘤的患者的衰弱患病率为 42%〔95%CI（0.26，0.59)〕；2 项研究[16, 17]报道了其他类型肿瘤的衰弱发生率，为 12%〔95%CI（0.09，0.16)〕。χ^2 检验发现消化系统肿瘤患者衰弱发生率最高，其次是肺癌，其他肿瘤衰弱发生率相对较低，差异有统计学意义（χ^2=134.88，P<0.001），见表 5。

表 5 肿瘤患者衰弱发生率亚组分析

Table 5 Subgroup analysis of incidence of frailty in cancer patients

肿瘤类型	纳入研究数	异质性检验结果		效应模型	ES 值
		I^2(%)	P 值		(95%CI)
肺癌	2[11, 12]	53	0.15	随机	0.31（0.25～0.36）
消化道肿瘤	4[9, 10, 14, 18]	96	＜0.001	随机	0.42（0.26～0.59）
其他肿瘤	2[16, 17]	0	0.90	固定	0.12（0.09～0.16）

2.3.3 衰弱影响因素的效应值合并

对纳入的 11 篇文献共提取的 12 个影响因素分别进行数据提取分析，结果显示，性别、文化程度、合并其他疾病、BMI、症状群、IADL 6 个因素在各研究结果间异质性在可接受范围，故选择固定效应模型，其余因素在各研究间均存在较大异质性，选择随机效应模型。研究结果表明， 除性别、婚姻状况、血红蛋白这 3 个因素外，其余因素均具有显著统计学意义，详细结果见表 5。Meta 分析结果显示，高龄、合并其他疾病、BMI 高、营养状况差、症状群评分高、有抑郁心理都是肿瘤患者发生衰弱的危险因素，而文化程度高、白蛋白水平高以及工具性日常生活活动能力好是其保护因素。

2.4 敏感性分析

将 9 项横断面研究及 2 项队列研究的横断面资料的衰弱发生率逐个剔除后行敏感性分析，Meta 分析发现合并效应值未发生明显变化，结果相对稳定。此外分别采用随机效应模型和固定效应模型估计所纳入影响因素的合并 OR 值及 95%CI， 发现除婚姻、血红蛋白外，其他影响因素的一致性较好，证明本研究结果基本可靠(表 6)。

2.5 发表偏倚

采用 Egger 检验对 11 篇文献衰弱发生率的发表偏倚进行检验并绘制漏斗图，见图 3，经 Eggers' test 检测，t=-4.12，p=0.003，存在一定的发表偏倚，这可能与纳入研究的肿瘤类型差异较大有关。另外提取的 12 个影响

因素纳入的文献数都小于 10 篇，故不做影响因素的发表偏倚。

表 5 肿瘤患者衰弱影响因素异质性检验及 Meta 分析结果

Table 5 Heterogeneity test and meta-analysis of influencing factors of frailty in cancer patients

影响因素	纳入研究数	患者例数	异质性检验		效应模型	合并后 OR（95%CI）		合并效应量检验	
			P	I^2(%)		OR	95%CI	Z	P
年龄 逐年递增*	5[9, 11, 12, 14-16, 18]	1099	< 0.001	82	随机	1.16	1.05 ~ 1.27	3.05	0.002
性别	2[15, 16]	469	0.32	0	固定	0.81	0.54 ~ 1.21	1.05	0.30
文化程度	2[9, 15]	737	0.51	0	固定	0.78	0.68 ~ 0.90	3.52	< 0.001
婚姻状况	2[15, 18]	482	0.07	70	随机	0.21	0.02 ~ 2.31	1.28	0.20
合并其他疾病	3[12, 15, 18]	759	0.29	19	固定	1.46	1.28 ~ 1.67	5.70	< 0.001
BMI	3[16-18]	379	0.45	0	固定	1.13	1.05 ~ 1.21	3.38	< 0.001
白蛋白	3[9, 11, 18]	755	0.03	71	随机	0.33	0.12 ~ 0.90	2.17	0.03
血红蛋白	2[13, 18]	308	0.11	60	随机	0.51	0.22 ~ 1.22	1.50	0.13
营养状况	5[8, 10-12, 14]	1608	< 0.001	89	随机	2.77	1.27 ~ 6.06	2.56	0.01
症状群	2[8, 13]	790	0.77	0	固定	1.07	1.04 ~ 1.09	5.57	< 0.001
抑郁	7[8-10, 12, 13, 18]	2064	0.001	73	随机	1.27	1.12 ~ 1.44	3.79	< 0.001
亚组 分类 否=0，是=1	4[9, 10, 12, 15]	1186	0.004	77	随机	2.27	1.14 ~ 4.52	2.32	0.02
连续 HADS 得分	3[8, 13, 18]	878	0.39	0	固定	1.15	1.08 ~ 1.21	4.76	< 0.001
IADL	2[15, 18]	482	0.60	0	固定	0.50	0.42 ~ 0.59	8.03	< 0.001

注： 性别 （男=0，女=1）；文化程度（文盲=0，小学=1，中学=2，大专及以上=3）；婚姻状况（已婚=0，单身=1）；合并其他疾病（否=0，是=1）；白蛋白（<35g/L=0，≥35g/L=1）；营养状况（正常=0，有风险=1）；年龄、BMI、血红蛋白、症状群评分、IADL 为连续变量，以原值纳入；共 7 篇文献纳入抑郁变量，其中 4 篇以分类变量，3 篇以 HADS 得分的连续变量形式纳入。

HADS：Hospital Anxiety and Depression Scale, 医院焦虑抑郁量表。

*有 7 篇文献纳入年龄变量，但其中两篇以分类变量纳入且参照组不同，无法纳入分析，故 5 篇文献纳入分析。

表 6 2 种模型对肿瘤患者衰弱影响因素的敏感性分析情况

Table 6 Sensitivity analysis of two models on influencing factors of frailty in cancer patients

影响因素	固定效应模型		随机效应模型	
	OR	95%CI	OR	95%CI
年龄	1.10	1.06 ~ 1.14	1.16	1.05 ~ 1.27
性别	0.81	0.54 ~ 1.21	0.81	0.54 ~ 1.21
文化程度	0.78	0.68 ~ 0.90	0.78	0.68 ~ 0.90
婚姻状况	0.48	0.30 ~ 0.78	0.21	0.02 ~ 2.31
合并其他疾病	1.46	1.28 ~ 1.67	1.58	1.18 ~ 2.10
BMI	1.13	1.05 ~ 1.21	1.13	1.05 ~ 1.21
白蛋白	0.55	0.42 ~ 0.71	0.33	0.12 ~ 0.90
血红蛋白	0.50	0.29 ~ 0.85	0.51	0.22 ~ 1.22
营养状况	1.38	1.21 ~ 1.57	2.77	1.27 ~ 6.06
症状群	1.07	1.04 ~ 1.09	1.07	1.04 ~ 1.09
抑郁 分类 否=0，是=1	1.29	1.21 ~ 1.37	2.27	1.14 ~ 4.52
连续 HADS 得分	1.15	1.08 ~ 1.21	1.15	1.08 ~ 1.21
IADL	0.50	0.42 ~ 0.59	0.50	0.42 ~ 0.59

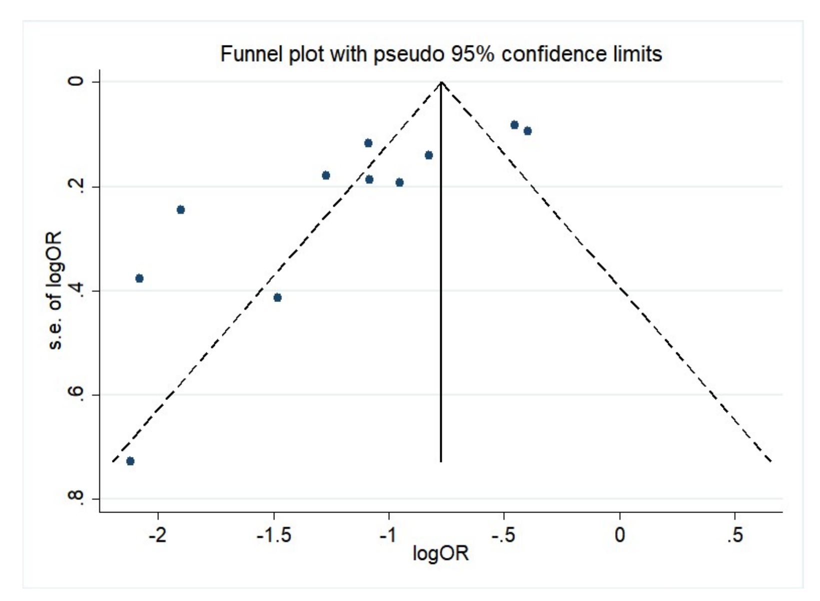


图 3 肿瘤患者衰弱发生率 Meta 分析的漏斗图

Figure 3 Funnel plot of the meta-analysis of frailty in cancer patients

3 讨论

3.1 衰弱发生率

多项研究均证实，衰弱是肿瘤患者预后不良的独立危险因素，常常引发一系列健康问题（如增加并发症、放化疗毒副作用、住院时长以及死亡风险）[19, 20]。本研究旨在系统探究肿瘤患者衰弱的影响因素，为后期临床医务人员筛查肿瘤患者衰弱高危人群，并对其进行系统全面的干预提供循证依据。Meta 分析数据显示，纳入研究的肿瘤患者衰弱的平均发生率为 34%，显著高于一般社区老年人群 12%的衰弱发生率[21]。以肿瘤类型进行亚组分析后发现，肺癌衰弱的发生率为 31%，消化系统肿瘤患者衰弱的发生率为 42%，其他肿瘤为 12%。其中消化系统肿瘤衰弱发生率最高，这与 Giannotti 等[22]的报道的消化道肿瘤 40.5%的衰弱发生率较为接近。这提示我们要重视对肿瘤患者的衰弱评估及预防，尤其重视消化系统肿瘤及肺癌患者的衰弱状况，预防改善其预后生存质量。

3.2 衰弱影响因素

本研究结果显示，年龄、文化程度、合并其他疾病、BMI、白蛋白、营养状况、症状群、抑郁、IADL 是导致肿瘤患者衰弱的影响因素。

3.2.1 人口学影响因素

结果显示，年龄为肿瘤患者衰弱的一个重要危险因素，一项系统评价[23]也表明了随着年龄的增长，其衰弱风险也显著增加。这可能是因为患者年龄越大，其身体各器官功能退化越明显，生理储备越低，抗应激能力越弱，加之肿瘤的影响，使其衰弱的风险大大增加。此外，患者个人的文化程度也是影响其衰弱发生的原因。以往的研究[24]也显示，个人的文化程度越高，其衰弱发生率越低，这可能是因为文化程度高的人，其收入、社会地位一般也较高，接触的医疗资源相对较多，同时自身对健康也更为重视，而文化程度稍低的患者，其经济状况和个人保健意识比较低，从而造成两者间衰弱发生的差异。对于人口学相关影响因素，我们无法直接实施干预，我们能做到的就是重视肿瘤患者的衰弱状况，尤其需要加强对年龄较大，文化程度较低患者的衰弱评估，并及时给予相应指导。

3.2.2 躯体生理因素

合并其他疾病是肿瘤患者衰弱风险增加的一大潜在诱因，之前的研究发现[25]，疾病与衰弱之间存在共同的发病机制，其病理生理学有很多重叠之处。许多学者都认为慢性炎症的激活对衰弱的发生发展有着重要的作用。血清 C 反应蛋白、白细胞介素 6 等物质的升高也是衰弱与疾病共存的发病机制之一[26]。躯体疾病会导致衰弱发生，反过来,衰弱又可加重躯体疾病,这使得疾病与衰弱互为因果，相互促进，形成恶性循环。因此，我们需要格外关注合并其他疾病的肿瘤患者，积极治疗和管理好现患疾病，延缓衰弱的发展。

本研究还发现 BMI 高的患者(尤其是 BMI≥30.0 kg/m^2)比 BMI 正常的患者更容易衰弱。Bennett 等[17]发现 BMI 每增加一个单位，身体衰弱的几率就会增加 12%。一篇系统评价[27]也证实了 BMI 与老年人的衰弱相关，BMI 越高，发生衰弱风险的可能性越大。同时该研究还发现腹部肥胖 （男性腰围为 102 cm，女性腰围为 88 cm)与虚弱之间也存在正相关，腰围（Waist circumference WC）较粗的人比腰围正常的人发生衰弱风险高 57%。这可能是因为脂肪组织是一种代谢活性组织，分泌脂联素、白细胞介素 6(IL-6)、肿瘤坏死因子等细胞因子，促进炎症、代谢的发展及代谢信息在不同器官间的传递[28]，导致骨骼肌肉质量和力量下降[29]。此外，慢性炎症是由脂肪浸润引起的，肌肉

纤维中过量的脂肪可能会导致肌肉功能的丧失，引起“肌少性肥胖”[30]。这些发现强调了在临床实践中评估BMI和WC的重要性，并建议将一般肥胖(BMI≥30.0 kg/m^2)和腹部肥胖(男性腰围为102 cm，女性腰围为88 cm)作为肿瘤患者衰弱筛查的常规指标。

本研究表明白蛋白水平≥35 g/L是肿瘤患者衰弱的保护因素。Yamamoto等[31]发现白蛋白水平与衰弱发生风险呈负相关，白蛋白水平越低，其衰弱发生风险越高，这与本研究的结果一致。另外有研究将白蛋白作为衰弱的生物标记物，使用其辅助患者进行衰弱状况的筛查[32]。肿瘤患者因长期处于慢性炎症状态，导致患者毛细血管通透性增加，加速了血清白蛋白的流失，从而增加衰弱发生风险[33]。此外，白蛋白还是临床上常用来反应患者营养状况的一个主要生化指标，医护人员常根据其水平的高低来判断患者是否存在营养风险，而本研究的结果也证实了低营养状况也是衰弱的一个重要危险因素。但患者营养状况差除与白蛋白下降密切相关外，可能还与维生素D及一些微量元素摄入不足相关[34]。另外，肿瘤患者以老年人居多，其味觉、咀嚼力量、胃肠功能及酶活性等都有所降低，这些均将导致营养不良，加速衰弱。这提示医务人员需持续关注肿瘤患者的白蛋白水平及营养状况，对其进行营养风险评估，适时增加营养摄入以改善其营养状况，进而改善患者衰弱。

肿瘤患者伴有症状群也是导致其发生衰弱的一大诱因。肿瘤患者常见的症状群包括神经系统症状群、消化系统症状群、呼吸系统症状群等。其常常因手术放化疗等治疗手段引起疼痛、恶心、呕吐、食欲不振、咳嗽等多种不良反应[5]，从而限制其活动，导致其饮食摄入减少，极易发生衰弱。因此临床工作者需重视肿瘤患者症状群的评估，早期筛查，并给予针对性的干预措施，减轻其症状负担，缓解衰弱，进而改善其生存质量，延长生存期。

3.2.3　心理、社会因素

抑郁是衰弱的又一大危险因素，王会会等[35]发现衰弱与抑郁症状呈正相关,抑郁对衰弱直接作用路径系数高达0.59。目前,衰弱和抑郁的相关机制尚不明确。但研究发现他们之间的关联可能部分可以由重叠机制解释，如慢性炎症、脑血管病变、氧化应激、线粒体功能障碍、下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴失调等[36]。其中，越来越多的证据支持衰弱与炎症细胞因子如白细胞介素6（IL-6）之间的正相关性[37]。因白细胞介素6水平在抑郁症患者中普遍较高，而炎性细胞因子与肌肉质量和功能降低相关，并对中枢多巴胺能系统功能产生负面影响，导致疲劳、以及认知和运动减慢，从而诱发衰弱[38]。除此之外，肿瘤患者因疾病确诊加之手术、放化疗等一系列原因更易产生焦虑、抑郁等负面情绪，这些会进一步导致患者消极治疗，体育锻炼和社会活动也相应减少，从而封闭自己，造成恶性循坏。这些提示医护人员因重视肿瘤患者的心理呵护，时刻关注患者的心理变化，对有不良情绪的患者及时给予沟通疏导，并可组织同伴交流会，让患者倾诉内心真实想法，同时建议其积极参加社会活动，加强家庭亲属间的交往互动。

最后，本研究发现工具性日常生活活动能力（IADL）也会影响衰弱。IADL是日常生活活动能力的一部分，包括自己乘车、购物、做家务、洗衣、做饭、打电话、理财及服药八个方面的能力。孙凯旋等研究[39]也发现，工具性日常生活活动能力越高，患者发生衰弱的可能性越小。因此，我们要重视肿瘤患者工具性日常生活活动能力的培养，建议家属给予患者一定的生活自理空间，不要认为患者是病人，而过分安排其生活起居，造成病人过于依赖的心理。

3.3　本研究的局限性及对未来的启示

本篇Meta分析尚存在一些局限性：①纳入的研究多为小样本的横断研究，缺乏前瞻性的大样本队列研究，研究结论的可信度受到限制；②未纳入会议、学位论文以及除中英文以外的研究，可能存在一定的偏倚；③本文仅对部分影响因素进行了提取合并,由于“性别”等因素纳入文献数量有限,无法进一步分析；④因研究对象肿瘤类型相差较大，衰弱发生率存在一定发表偏倚。

综上，现有研究证据表明年龄、文化程度、合并其他疾病、BMI、白蛋白、营养状况、症状群、抑郁、IADL是肿瘤患者发生衰弱的影响因素。高龄、文化程度低、合并及其疾病、BMI≥30.0 kg/m2、白蛋白水平<35 g/L，营养状况差、伴有症状群、有抑郁情绪以及日常生活活动能力低下的肿瘤患者是我们需要关注的重点人群。因此，在今后肿瘤管理中，医护人员可以针对这些影响因素开发一个肿瘤衰弱风险筛查表，对筛查出被认为具有很大风险发生衰弱的肿瘤人群及时实施精准化的预防治疗方案，防患于未然，从而进一步改善肿瘤患者的预后恢复。

作者贡献：郭银宁负责文章的撰写、数据收集与整理；郭银宁、缪雪怡进行统计学处理、结果分析与解释；蒋小曼、徐婷进行论文的修订；许勤负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理。

本文作者无利益冲突。

参考文献

[1]　Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality

Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2021, 71(3): 209-49. DOI: 10.3322/caac.21660.

[2] Handforth C, Clegg A, Young C, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review [J]. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology, 2015, 26(6): 1091-101. DOI: 10.1093/annonc/mdu540.

[3] Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people [J]. Lancet, 2013, 381(9868): 752-62. DOI: 10.1016/s0140-6736(12)62167-9.

[4] Shaw J F, Mulpuru S, Kendzerska T, et al. Association between frailty and patient outcomes after cancer surgery: a population-based cohort study [J]. Br J Anaesth, 2022, 128(3): 457-64. DOI: 10.1016/j.bja.2021.11.035.

[5] Shaw J F, Budiansky D, Sharif F, et al. The Association of Frailty with Outcomes after Cancer Surgery: A Systematic Review and Metaanalysis [J]. Ann Surg Oncol, 2022, 29(8): 4690-704. DOI: 10.1245/s10434-021-11321-2.

[6] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-5. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.

[7] 曾宪涛, 刘慧, 陈曦, 等. Meta 分析系列之四:观察性研究的质量评价工具 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4: 297-9. DOI: 10.3969/j.1674-4055.2012.04.004.

ZENG X T, LIU H, CHEN X, et al. Meta-analysis Series IV: Quality Assessment Tools for Observational Studies [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2012, 4: 297-9. DOI:10.3969/j.1674-4055.2012.04.004.

[8] 秦岚, 叶艳欣, 方庆虹, 等. 住院癌症患者衰弱风险预测模型的构建与验证 [J]. 护理学杂志, 2022, 37. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2022.09.028.

QIN L, YE Y X, FANG Q H, et al. Construction and validation of frailty risk prediction model for hospitalized cancer patients [J]. Journal of Nursing Science, 2022, 37. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2022.09.028.

[9] 张慧嫔, 张海林, 周晓敏, 等. 消化系统肿瘤患者衰弱现状及影响因素 [J]. 护理学杂志, 2022, 37. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2022.08.011 .

ZHANG H B, ZHANG H L, ZHOU X M, et al. Survey on frailty in patients with gastrointestinal tumors: the influencing factors [J]. Journal of Nursing Science, 2022, 37. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2022.08.011 .

[10] 薛琦, 邹圣强, 乔瑶, 等. 老年食管癌患者术前衰弱状况调查 [J]. 河北医药, 2022, 44: 1732-5. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.11.032.

XUE Q, ZOU S Q, QIAO Y, et al. Investigate on the preoperative debilitation status in elderly patients with esophageal cancer [J]. Hebei Medical Journal, 2022, 44: 1732-5. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.11.032.

[11] 刘君君, 刘佳, 王培, 等. 老年肺癌住院患者衰弱综合征的临床特点和危险因素分析 [J]. 中国临床保健杂志 2019, 22: 667-70. DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2019.05.025.

LIU J J, LIU J, WANG P, et al. Clinical characteristics and risk factors in elderly patients with lung cancer and frailty syndrome [J]. Chinese Journal of Clinical Healthcare 2019, 22: 667-70. DOI: 10.3969/J.issn.1672-6790.2019.05.025.

[12] 吴杏尧, 曹慧娇. 老年肺癌患者术前衰弱风险列线图预测模型构建与评估 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.12.066.

WU X Y, CAO H J. Construction and evaluation of nomogram prediction model for preoperative frailty risk in elderly patients with lung cancer [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2022, 42. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.12.066.

[13] 陈霞. 化疗期癌症患者衰弱现状与影响因素分析 [D]. 江苏：苏州大学，2018.

CHEN X. Current status and influencing factors of frailty in cancer patients during chemotherapy [D].Su Zhou：Soochow University，2018.

[14] Zhang Q, Zhang M, Hu S, et al. Prevalence and risk factors of preoperative frailty in Chinese elderly inpatients with gastric and colorectal cancer undergoing surgery: a single-center cross-sectional study using the Groningen Frailty Indicator [J]. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 2022, 30(1): 677-86. DOI: 10.1007/s00520-021-06483-4.

[15] Koll T T, Semin J N, Brodsky R, et al. Health-related and sociodemographic factors associated with physical frailty among older cancer survivors [J]. Journal of Geriatric Oncology, 2021, 12(1): 96-101. DOI: 10.1016/j.jgo.2020.04.015.

[16] Limpawattana P, Wirasorn K, Sookprasert A, et al. Frailty Syndrome in Biliary Tract Cancer Patients: Prevalence and Associated Factors [J]. Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP, 2019, 20(5): 1497-501. DOI: 10.31557/apjcp.2019.20.5.1497.

[17] Bennett J A, Winters-Stone K M, Dobek J, et al. Frailty in older breast cancer survivors: age, prevalence, and associated factors [J]. Oncology nursing forum, 2013, 40(3): E126-34. DOI: 10.1188/13.Onf.E126-e134.
[18] Tsai H F, Liu C Y, Yang S H, et al. Factors Related to Frailty in Older Cancer Patients Undergoing Colorectal Surgery: A Longitudinal Study [J]. Cancer Nurs, 2021. DOI: 10.1097/ncc.0000000000001017.
[19] Richards S J G, Cherry T J, Frizelle F A, et al. Pre-operative frailty is predictive of adverse post-operative outcomes in colorectal cancer patients [J]. ANZ J Surg, 2021, 91(3): 379-86. DOI: 10.1111/ans.16319.
[20] Inci M G, Anders L, Woopen H, et al. Frailty Index for prediction of surgical outcome in ovarian cancer: Results of a prospective study [J]. Gynecol Oncol, 2021, 161(2): 396-401. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.02.012.
[21] Dong L, Liu N, Tian X, et al. Reliability and validity of the Tilburg Frailty Indicator (TFI) among Chinese community-dwelling older people [J]. Arch Gerontol Geriatr, 2017, 73: 21-8. DOI: 10.1016/j.archger.2017.07.001.
[22] Giannotti C, Sambuceti S, Signori A, et al. Frailty assessment in elective gastrointestinal oncogeriatric surgery: Predictors of one-year mortality and functional status [J]. J Geriatr Oncol, 2019, 10(5): 716-23. DOI: 10.1016/j.jgo.2019.04.017.
[23] He B, Ma Y, Wang C, et al. Prevalence and Risk Factors for Frailty among Community-Dwelling Older People in China: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. The journal of nutrition, health & aging, 2019, 23(5): 442-50. DOI: 10.1007/s12603-019-1179-9.
[24] 靳秋露, 胡松, 陈睿, 等. 老年综合评估筛查高龄住院患者的衰弱状况及其危险因素研究 [J]. 中国全科医学 2018, 21: 3296-301. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.150.
JIN Q L, HU S, CHEN R, et al. Comprehensive Geriatric Assessment for screening risk factors and frailty in elderly inpatients [J]. Chinese General Practice 2018, 21: 3296-301. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2018.00.150.
[25] Messaoudi I, Warner J, Nikolich-Zugich D, et al. Molecular, cellular, and antigen requirements for development of age-associated T cell clonal expansions in vivo [J]. Journal of immunology (Baltimore, Md : 1950), 2006, 176(1): 301-8. DOI: 10.4049/jimmunol.176.1.301.
[26] Zhang X, Meng X, Chen Y, et al. The Biology of Aging and Cancer: Frailty, Inflammation, and Immunity [J]. Cancer journal (Sudbury, Mass), 2017, 23(4): 201-5. DOI: 10.1097/ppo.0000000000000270.
[27] Yuan L, Chang M, Wang J. Abdominal obesity, body mass index and the risk of frailty in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis [J]. Age Ageing, 2021, 50(4): 1118-28. DOI: 10.1093/ageing/afab039.
[28] García-Esquinas E, José García-García F, León-Muñoz L M, et al. Obesity, fat distribution, and risk of frailty in two population-based cohorts of older adults in Spain [J]. Obesity (Silver Spring, Md), 2015, 23(4): 847-55. DOI: 10.1002/oby.21013.
[29] Tuttle C S L, Thang L A N, Maier A B. Markers of inflammation and their association with muscle strength and mass: A systematic review and meta-analysis [J]. Ageing Res Rev, 2020, 64: 101185. DOI: 10.1016/j.arr.2020.101185.
[30] Polyzos S A, Margioris A N. Sarcopenic obesity [J]. Hormones (Athens, Greece), 2018, 17(3): 321-31. DOI: 10.1007/s42000-018-0049-x.
[31] Yamamoto M, Adachi H, Enomoto M, et al. Lower albumin levels are associated with frailty measures, trace elements, and an inflammation marker in a cross-sectional study in Tanushimaru [J]. Environmental health and preventive medicine, 2021, 26(1): 25. DOI: 10.1186/s12199-021-00946-0.
[32] Mailliez A, Guilbaud A, Puisieux F, et al. Circulating biomarkers characterizing physical frailty: CRP, hemoglobin, albumin, 25OHD and free testosterone as best biomarkers. Results of a meta-analysis [J]. Exp Gerontol, 2020, 139: 111014. DOI: 10.1016/j.exger.2020.111014.
[33] Soeters P B, Wolfe R R, Shenkin A. Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance [J]. JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition, 2019, 43(2): 181-93. DOI: 10.1002/jpen.1451.
[34] Ni Lochlainn M, Cox N J, Wilson T, et al. Nutrition and Frailty: Opportunities for Prevention and Treatment [J]. Nutrients, 2021, 13(7). DOI: 10.3390/nu13072349.
[35] 王会会, 王君俏, 谢博钦, 等. 养老机构非卧床老年人衰弱影响因素的路径分析 [J]. 护理学杂志, 2018, 33: 76-80. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2018.13.076.
WANG H H, WANG J Q, XIE F Q, et al. Factors associated with frailty in non-bedridden institutionalized older adults: apath analysis [J]. Journal of Nursing Science, 2018, 33: 76-80. DOI: 10.3870/j.issn.1001-4152.2018.13.076.
[36] Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty [J]. Nature

reviews Cardiology, 2018, 15(9): 505-22. DOI: 10.1038/s41569-018-0064-2.

[37] Tembo M C, Holloway-Kew K L, Bortolasci C C, et al. Association between serum interleukin-6 and frailty in older men: cross-sectional data [J]. Eur Geriatr Med, 2021, 12(4): 887-92. DOI: 10.1007/s41999-021-00490-8.

[38] Casaril A M, Dantzer R, Bas-Orth C. Neuronal Mitochondrial Dysfunction and Bioenergetic Failure in Inflammation-Associated Depression [J]. Frontiers in neuroscience, 2021, 15: 725547. DOI: 10.3389/fnins.2021.725547.

[39] 孙凯旋, 史宏灿, 周涛, 等. 社区老年人衰弱状况与久坐行为关系的研究 [J]. 实用临床医药杂志 2022, 26: 70-4. DOI: 10.7619/jcmp.20220638.

SUN G X, SHI H C, ZHOU T, et al. Correlation between frailty and sedentary behavior in the elderly in community [J]. Journal of Clinical Medicine in Practice 2022, 26: 70-4. DOI: 10.7619/jcmp.20220638.